

**Triglyceridgehalt der Leber und Läppchentopographie
der Leberverfettung bei der Maus nach
Noradrenalin, Alloxan, Alkohol, Kohlenmonoxyd,
eiweißfreier Diät und Puromycin C**

von

Ulrike Schnell, geb. Deutsch

aus

Brüx/Böhmen

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. Heim

**Triglyceridgehalt der Leber und Läppchentopographie
der Leberverfettung bei der Maus nach
Noradrenalin, Alloxan, Alkohol, Kohlenmonoxyd,
eiweißfreier Diät und Puromycin C**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Ulrike Schnell, geb. Deutsch
aus
Brüx/Böhmen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr.G.Koch

Referent:Priv.Do. Dr. H.Ammon

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 2.72

Einleitung

Fettleber ist eine in der Klinik häufige Diagnose. Sie wird meist durch den Pathologen nach der mikroskopischen Untersuchung von Leberpunktaten gestellt.

Im histologischen Bild ist dabei oftmals eine Häufung der Fettröpfchen in bestimmten Arealen des Leberläppchens nachzuweisen, die dann als periportale, diffuse oder acinuszentrale Verfettung imponiert. Die Bevorzugung des einen oder anderen Gebietes des Leberläppchens könnte die Vermutung nahelegen, daß es sich hier um unterschiedliche Mechanismen handelt, die der Verfettung zugrunde liegen:

Aus der Biochemie des Fetttransportes und des Fettstoffwechsels der Leber wissen wir, daß eine Zunahme des Fettgehaltes in diesem Organ die Folge von verschiedenartigen Störungen dieser Transport- und Stoffwechselwege sein kann (Übersicht bei Lombardi, 1) .

Es sollte daher anhand von eigenen Untersuchungen und anhand der Angaben in der Literatur geprüft werden, ob die Bevorzugung bestimmter Areale des Leberläppchens bei verschiedenartigen Noxen (wie: Stress (Noradrenalin), Diabetes (Alloxan), Sauerstoffmangel (CO) und Störung des Eiweißstoffwechsels (eiweißfreie Ernährung und Puromycin C) in einen gewissen Zusammenhang mit dem biochemischen Mechanismus gebracht werden kann, der der jeweiligen Fetteinlagerung zugeschrieben wird.

Methodik

Für unsere Versuche verwendeten wir männliche und weibliche weiße Mäuse des hauseigenen Stammes NMRI, die bei einer Raumtemperatur von 24° C gehalten wurden und, soweit bei den einzelnen Versuchen nichts anderes angegeben, Standarddiät Altromin R (Altromin GmbH, Lage/Lippe) sowie Trinkwasser ad libitum erhielten.

Versuchsanordnung

Bei den Versuchen kam es uns darauf an, die Noxe nach Möglichkeit nicht so stark zu wählen, daß durch sehr intensive Fetteinlagerung das läppchentopographische Bild nicht mehr zu differenzieren ist.

Noradrenalin

Weibliche Tiere von ca 21 g erhielten ein, zwei oder dreimal jeweils 1 µg/g Noradrenalin im Abstand von 60 min s.c. Die Lebern wurden bei einer ersten Gruppe zwei Stunden nach der Injektion, bei der zweiten und dritten Gruppe eine Stunde nach der letzten Injektion entnommen.

Alloxan

Männliche Mäuse von ca 20 g erhielten 70 mg/kg Alloxan intravenös. Die Lebern wurden 12 Tage nach der Injektion nur bei solchen Tieren entnommen, bei denen der mittels Teststreifen (Combur - Test, Boehringer, Mannheim) geprüfte Urin Glucose enthielt.

Alkohol

Ca 20 g schwere weibliche Mäuse erhielten zwei, drei oder vier mg/g Alkohol (20 % w/v) intravenös. Sechs Stunden nach der Verabreichung wurden die Lebern entnommen.

Eine weitere Versuchsgruppe erhielt über sechs Monate statt des Trinkwassers eine 15 %ige (w/v) Alkohollösung ad libitum.

Kohlenmonoxyd

Weibliche Mäuse von 21 g wurden einem Kohlenmonoxyd - Luftgemisch von 0,1 bzw. 0,2 Vol% CO ausgesetzt. Nach 12-stündiger Exposition wurden die Lebern entnommen.

Eiweißfreie Diät

Männliche und weibliche Tiere mit einem Ausgangsgewicht von 21 - 23 g erhielten eine praktisch eiweißfreie Diät (0,1% Protein der Firma Altromin GmbH, Lage/Lippe) über 7 bzw. 14 Tage. Anschließend wurden die Lebern entnommen.

Puromycin C

Männliche, ca 20 g schwere Mäuse erhielten 10 mal im Abstand von 90 Minuten je 10 µg/g des Proteinsynthese - hemmstoffes Puromycin C intraperitoneal. 90 min nach der letzten Injektion wurden die Lebern entnommen.

Kontrollen

Als Kontrollen dienten männliche und weibliche unbehandelte Mäuse von jeweils gleichem Gewicht, wie bei den einzelnen Versuchsgruppen angegeben.

Chemische Untersuchungen

Alle Tiere wurden durch Genickbruch getötet, ihre Leber anschließend aus der Bauchhöhle herauspräpariert und je eine Hälfte für die Bestimmung der Lipide und für die histologische Untersuchung verwendet.

Die Bestimmung der Triglyceride erfolgte im enzymatischen Test⁺ (2) über die Bestimmung des Glycerins vor und nach Verseifung.

⁺ Biochemica Test Kombination, Boehringer, Mannheim

Der Lipidphosphor wurde als Parameter für die Phospholipide in der Leber nach Hoeflmayr und Fried (3) ⁺ als mg Phosphor/g Leber ermittelt.

Statistische Auswertung

Soweit es sich nicht um die Darstellung von Einzelergebnissen im Zusammenhang mit dem jeweiligen histologischen Bild handelt, sind die in den Abbildungen angegebenen Werte Mittelwerte und deren mittlere Streuung (SEM). Signifikante Unterschiede zwischen Mittelwerten wurden mit Hilfe des t-Testes von Student berechnet.
n = Anzahl der Einzelversuche.

Histologische Untersuchungen

Leberstückchen wurden nach ihrer Entnahme sofort in 20%igem Formaldehyd fixiert. Nach der Herstellung von einfachen Gefrierschnitten - ohne Zwischenschaltung von 96 %igem Äthanol - wurden die Schnitte zur speziellen Fettdarstellung in üblicher Weise mit Sudan III gefärbt und mit KAISERS Glyceringelatine eingedeckt.

Versuchsergebnisse

Bei der histologischen Untersuchung der Leber der Kontrolltiere (Tab.1), die einen durchschnittlichen Triglyceridgehalt von $12,5 \pm 0,8$ mg/g aufweisen, zeigte sich, daß mit der verwendeten Färbetechnik bei 50 % der Tiere eine geringgradige, kleintropfige Verfettung vorliegt, die in den meisten Fällen acinuszentral lokalisiert ist.

⁺ Testkombination Fa.Haury, München

Triglyceride		12,5 ± 0,8 mg/g
keine Verfettung		8
Intensitätsgrad	gering	8
	mittel	0
	stark	0
Art der Verfettung	staubförmig	0
	kleintropfig	8
	mitteltropfig	0
	großtropfig	0
Lokalisation	azinuszentral	6
	azinusperipher	1
	herdförmig	0
	diffus	1

Tab.1

Triglyceride sowie histologisches Bild nach Fettfärbung (Sudan III) in der Leber von 16 unbehandelten 21 - 24 g schweren Mäusen. (Männlich und weiblich)

Noradrenalin

Die subcutane Verabreichung von Noradrenalin (Abb.1) führt, abhängig von der Zahl der Injektionen, zur Zunahme des Triglyceridgehaltes in der Leber bis zu $48 \pm 3,4$ mg/g, während beim Lipidphosphor eine geringe, aber statistisch signifikante Abnahme beobachtet werden kann.

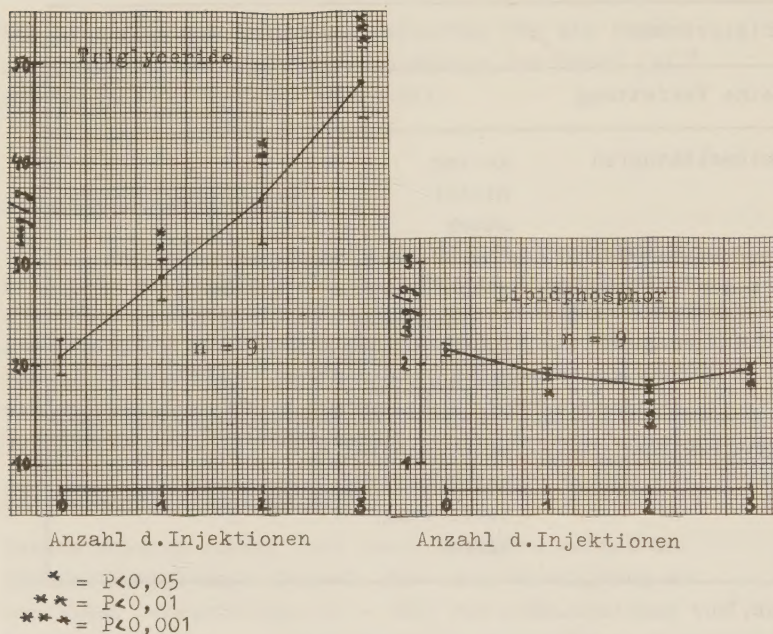


Abb.1

Triglyceride und Lipidphosphor in der Leber weiblicher Mäuse, 2 Stunden nach ein-, zwei- oder dreimaliger Injektion von je 1 $\mu\text{g/g}$ Noradrenalin s.c.

Im histologischen Bild (Tab.2 u. Abb.2) läßt sich keine Abhängigkeit des Intensitätsgrades der Verfettung vom Triglyceridgehalt der Leber feststellen, da z.B. bei 45,5 mg/g Lebertriglyceriden die Verfettung als stark, bei 61,5 mg/g jedoch nur als gering imponiert. Auch die Art der Verfettung scheint nicht vom Triglyceridgehalt der Leber abhängig zu sein, da bei höheren Triglyceridwerten, wie 61,5 mg/g, eine staubförmige, bei

35,8 mg/g dagegen kleintropfige Verfettung zu beobachten ist. Die Lokalisation der Fettröpfchen ist vorwiegend acinuszentral.

Dosis $\mu\text{g/g}$	Triglyceride(mg/g)	Intensitäts- grad	Art der Ver- fettung	Lokalisation
1x1	35,8	mittel	kleintropfig	acinuszentr.
2x1	54,6	mittel	kleintropfig	acinuszentr.
3x1	59,0	gering	staubförmig	acinuszentr.
3x1	61,5	gering	staubförmig	acinuszentr.
3x1	45,5	stark	kleintropfig	diffus

Tab. 2

Triglyceride sowie Auswertung des histologischen Bildes nach Fettfärbung in der Leber von 5 weiblichen, 21 g schweren Mäusen nach s.c. Verabreichung von insgesamt 1,2 oder 3 $\mu\text{g/g}$ Noradrenalin.

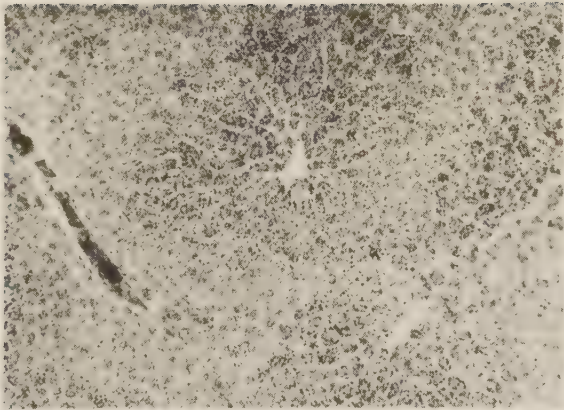


Abb. 2

Leber einer weiblichen Maus nach Zufuhr von Noradrenalin: Deutlich acinuszentrale kleintropfige Verfettung. (Fettfärbung)

Alloxan

12 Tage nach Zufuhr von Alloxan (Tab.3) hat der Triglyceridgehalt der Leber um fast 100 % zugenommen, während der Lipidphosphor signifikant vermindert ist. Der Intensitätsgrad der Verfettung erscheint im histologischen Bild (Tab.4 u.Abb.3) bei Triglyceridwerten zwischen 42,5 und 64,4 mg/g durchweg als gering. Die Art der Verfettung ist bei diesen Werten einheitlich als klein- bis mitteltropfig zu bezeichnen. Auch die Lokalisation der Fettröpfchen erscheint einheitlich acinuszentral.

	Triglyceride mg/g	Lipidphosphor mg/g
Kontrollen	$17,65 \pm 1,9$ n = 9	$2,33 \pm 0,04$ n = 9
Alloxan	$33,00 \pm 5,7$ P < 0,05 n = 9	$1,82 \pm 0,08$ P < 0,001 n = 9

Tab. 3

Triglyceride und Lipidphosphor in der Leber männlicher Mäuse, 12 Tage nach i.v. Verabreichung von 0,7 mg/g Alloxan.

Nr.	Triglyceride(mg/g)	Intensitätsgrad	Art der Verfettung	Lokalisation
1	50,8	gering	klein- bis mitteltropf.	acinüzentr.
2	64,4	gering	klein- bis mitteltropf.	acinuszentr.
3	59,2	gering	klein- bis mitteltropf.	acinuszentr.
4	42,5	gering	klein- bis mitteltropf.	acinuszentr.

Tab. 4

Triglyceride sowie Auswertung des histologischen Bildes nach Fettfärbung in der Leber von 4 männlichen, 20 g schweren Mäusen, 12 Tage nach i.v. Verabreichung von 0.7 mg/g Alloxan.

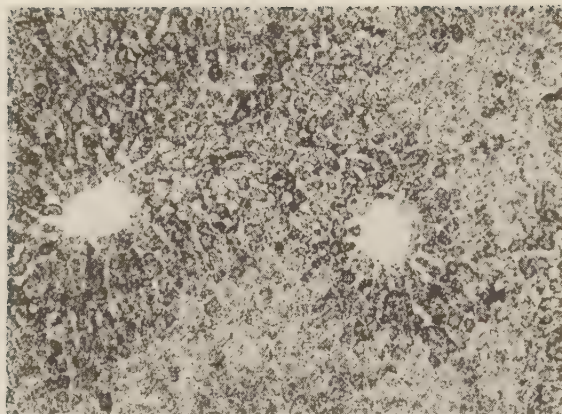


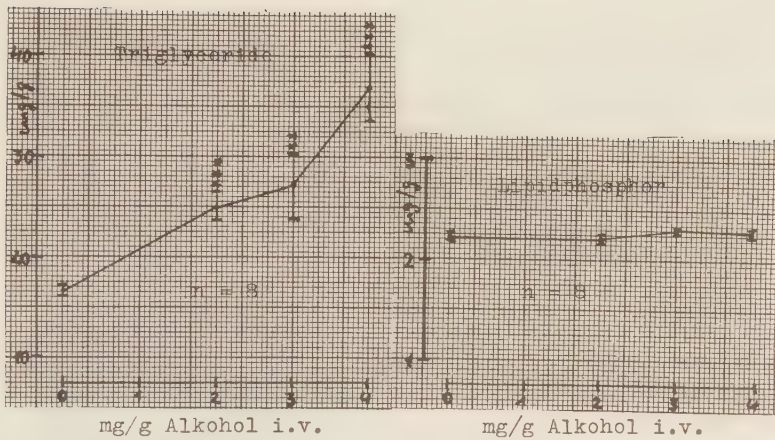
Abb. 3

Histologisches Bild der Leber einer alloxandia-
betischen männlichen Maus: Scharfe Betonung der
Acinuszentren; Verfettung klein- bis mittel-
tropfig.

Alkohol

akut:

Die akute Verabreichung von zwei, drei oder vier mg/g Alkohol i.v. führt nach 6 Stunden (Abb. 4) dosisab-
hängig zur Zunahme des Triglyceridgehaltes in der Le-
ber, ohne daß sich der Gehalt an Lipidphosphor ändert.
Im histologischen Bild (Tab.5 u. Abb.5) ist bei Trigly-
ceridwerten zwischen 34,3 und 50,0 mg/g eine mittel -
gradige durchwegs kleintropfige Verfettung zu beob -
achten. Die Lokalisation der Fettröpfchen ist bei allen
mit Alkohol behandelten Tieren diffus mit einer Betonung
des Acinuszentrums.



** = $P < 0,01$
*** = $P < 0,001$

Abb. 4

Triglyceride und Lipidphosphor in der Leber weiblicher Mäuse, 6 Stunden nach i.v. Zufuhr von 2, 3 oder 4 mg/g Alkohol.

chronisch:

Bei den chronisch mit Alkohol behandelten Tieren nimmt der Triglyceridgehalt der Leber gegenüber unbehandelten Kontrollen von $24,5 \pm 1,3$ auf $30,2 \pm 1,9$ mg/g zu. (n = 12 je Gruppe). Histologisch fand sich bei 4 untersuchten Lebern eine mittelgradige, kleintropfige, vorwiegend acinuszentrale Verfettung.

Dosis mg/g	Triglyce- ride(mg/g)	Intensitäts- grad	Art der Ver- fettung	Lokalisation
2	34,3	mittel	staubf.bis kleintropfig	diffus. bis azinuszentr.
3	50,0	mittel	staubf.bis kleintropfig	diffus bis azinuszentr.
4	49,5	mittel	staubf.bis kleintropfig	diffus bis azinuszentr.
4	49,0	mittel	staubf.bis kleintropfig	diffus bis azinuszentr.
4	38,9	mittel	staubf.bis kleintropfig	diffus bis azinuszentr.

Tab.5

Triglyceride sowie Auswertung des histologischen Bildes nach Fettfärbung in der Leber von 5 weiblichen 20 g schweren Mäusen 6 Stunden nach i.v. Zufuhr von 2, 3 oder 4 mg/g Alkohol.

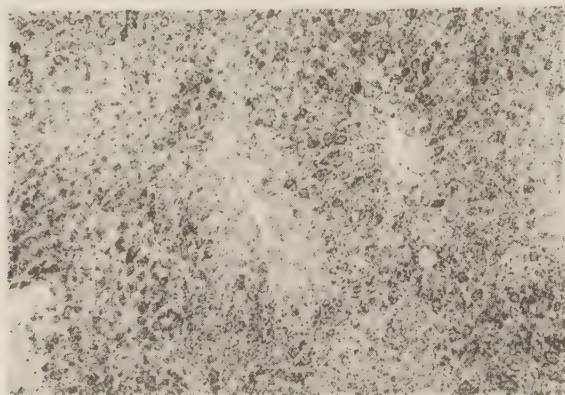
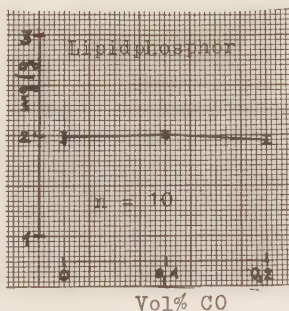
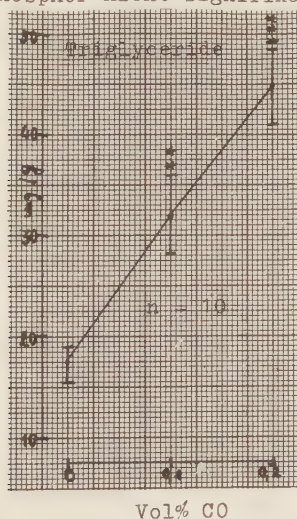


Abb. 5

Leber einer weiblichen Maus nach intravenöser Alkohol-zufuhr: Diffuse staubförmige bis kleintropfige Verfettung mit deutlicher Steigerung zum Acinuszentrum.

Kohlenmonoxyd

Bei einem Sauerstoffmangel, wie er nach 12-stündiger Exposition der Versuchstiere gegenüber einer 0,1, bzw. 0,2 %igen CO - Atmosphäre vorhanden ist, nimmt der Triglyceridgehalt der Leber streng mit der Kohlenmonoxydkonzentration in der Einatemungsluft bis auf $44,7 \pm 3,8$ mg/g zu (Abb. 6), während sich der Gehalt an Lipidphosphor nicht signifikant ändert.



** = $P < 0,01$
*** = $P < 0,001$

Abb. 6

Triglyceride und Lipidphosphor in der Leber weiblicher Mäuse, 12 Stunden nach Exposition in 0,1 oder 0,2 Vol% Kohlenmonoxyd.

Vol.%	Triglyceride(mg/g)	Intensitätsgrad	Art der Verfettung	Lokalisation
0,1	50,6	mittel	staubbörmig bis kleintr.	diffus, ^{Belonung} azinuszentr.
0,1	31,4	mittel	staubbörmig bis kleintr.	diffus " azinuszentr.
0,1	60,1	stark	staubbörmig bis kleintr.	diffus " azinuszentr.
0,2	75,7	mittel	staubbörmig bis kleintr.	diffus " azinuszentr.
0,2	41,8	stark	staubbörmig bis kleintr.	diffus " azinuszentr.
0,2	43,3	stark	staubbörmig bis kleintr.	diffus " azinuszentr.

Tab.6

Triglyceride und Auswertung des histologischen Bildes nach Fettfärbung in der Leber von 6 weiblichen 21 g schweren Mäusen 12 Stunden nach Exposition in einer 0,1 bzw. 0,2 % CO Atmosphäre.

Der Intensitätsgrad der Verfettung (Tab.6 u.Abb.7) ist bei Triglyceridwerten zwischen 31,4 und 75,7 mg/g Leber nicht mit dem Triglyceridgehalt der Leber zu korellieren. Dies gilt auch für die Art der Verfettung, die trotz unterschiedlicher Triglyceridwerte durchwegs als staubbörmig bis kleintropfig zu bezeichnen ist. Die Lokalisation der Fettröpfchen ist nach Kohlenmonoxyd dagegen einheitlich diffus mit einer Intensitätssteigerung zum Acinuszentrum.

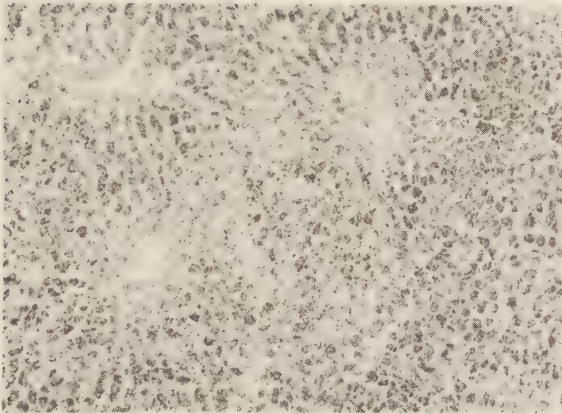


Abb. 7

Leber einer weiblichen Maus nach 12-stündiger Exposition in einer 0,2 %igen CO - Atmosphäre: Diffuse Verfettung mit Steigerung zum Acinuszentrum. (Fettfärbung)

Eiweißmangel

Wie die Tab.7 zeigt, finden wir bei einer Eiweißmangeldiät in der Leber eine Zunahme der Triglyceride, sowie eine Abnahme der Phospholipide. Der Intensitätsgrad der Verfettung ist (Tab.8), nachdem die Tiere das Körpergewicht von etwa 21 g auf ca 16 g im Verlauf der eiweißfreien Diätperiode reduziert hatten, bei Triglyceridgehalten zwischen 20,0 und 42,9 mg/g uneinheitlich, nämlich gering bis stark. Die Tröpfchengröße imponiert als klein- bis mitteltropfig. Bei der Lokalisation (Tab.8 u.Abb.8) steht die diffuse Verteilung im Vordergrund. Von acht untersuchten Präparaten war die Lokalisation nur einmal acinuszentral.

	Triglyceride mg/g	Lipidphosphor mg/g
Kontrollen	$12,89 \pm 1,1$ n = 9	$1,86 \pm 0,06$ n = 9
Eiweißfreie Diät	$23,19 \pm 1,74$ P < 0,001 n = 9	$1,56 \pm 0,02$ P < 0,001 n = 9

Tab.7

Triglyceride und Lipidphosphor in der Leber männlicher und weiblicher Mäuse 7 Tage nach Verabreichung einer eiweißfreien Diät.

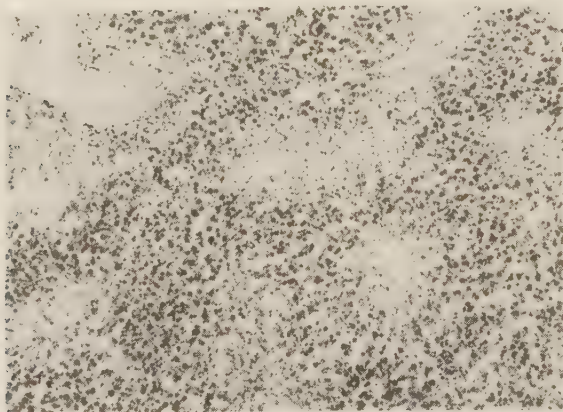


Abb.8

Leber einer weiblichen Maus nach eiweißfreier Diät:
Deutlich diffuse, mittel- bis großtropfige Verfettung

Tage	Triglyceride(mg/g)	Intensitäts-grad	Art der Ver-fettung	Lokalisation
7	30,7	stark	kleintropfig	diffus
7	27,5	stark	klein-bis mitteltropf.	diffus
7	27,5	mittel	kleintropfig	azinuszentral
7	30,7	stark	klein-bis großtropfig	diffus
7	20,0	stark	klein-bis mitteltropf.	diffus
14	42,3	stark	kleintropfig	diffus
14	32,9	stark	klein-bis mitteltropf.	diffus bis azinuszentral
14	28,6	stark	kleintropfig	diffus

Tab.8

Triglyceride und Auswertung des histologischen Bildes nach Fettfärbung in der Leber von 8 männlichen und weiblichen ca 16 g schweren Mäusen 7, bzw. 14 Tage nach Verabreichung einer eiweißfreien Diät.

Puromycin C

Wie aus Tab.9 hervorgeht, ist nach Behandlung mit Puromycin C, einem Hemmstoff der Proteinsynthese, eine signifikante Zunahme des Triglyceridgehaltes in der Leber zu beobachten, während der Lipidphosphorgehalt nicht signifikant verändert ist.

	Triglyceride mg/g	Lipidphosphor mg/g
Kontrollen	$12,28 \pm 1,27$ n = 5	$2,13 \pm 0,07$ n = 5
Puromycin C	$36,45 \pm 3,10$ P < 0,001 n = 5	$2,18 \pm 0,22$ n = 5

Tab.9

Triglyceride und Lipidphosphor in der Leber männlicher Mäuse nach i.p. Zufuhr von 10 mal 10 μ g/g Puromycin C im Abstand von je 90 min.

Der Intensitätsgrad der Verfettung (Tab.10 u.Abb.9) schwankt, obwohl die Triglyceridwerte hier zwischen 27 und 48 mg/g liegen, bei den Lebern der fünf Versuchstiere zwischen gering und stark. Einheitlicher ist die Art der Verfettung: Sie ist in den meisten Fällen staubförmig bis kleintropfig. Die Lokalisation des Fettes ist bei fast allen Tieren diffus.

Triglyceride mg/g	Intensitäts- grad	Art d.Verfettung	Lokalisation
33,1	stark	klein- bis mitteltropfig	diffus
39,2	mittel	staubförmig bis kleintropfig	diffus
35,2	gering	staubförmig bis kleintropfig	diffus
26,8	mittel	staubförmig bis kleintropfig	diffus
48,0	mittel	staubförmig bis kleintropfig	diffus azinuszent.

Tab.10

Triglyceride und Auswertung des histologischen Bildes nach Fettfärbung in der Leber ca 15 g schwerer männlicher Mäuse nach i.p. Zufuhr von 10 mal 10 $\mu\text{g/g}$ Puromycin C im Abstand von je 90 min.

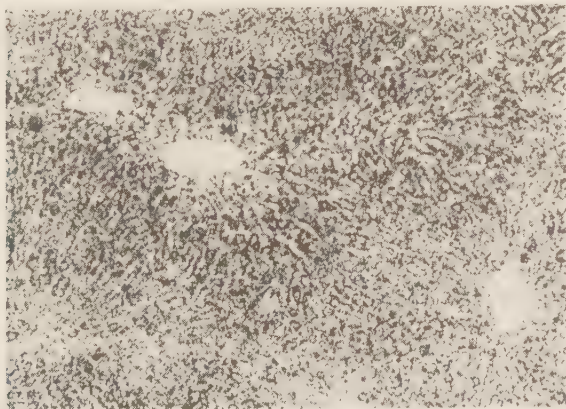


Abb.9

Leber einer männlichen Maus nach intraperitonealer Zufuhr von Puromycin C: Deutlich diffuse Verfettung.

Diskussion

Die Anhäufung von Fett in der Leber darf wohl heute als eine Störung des Fetttransportes, in dem dieses Organ eine zentrale Stellung einnimmt, aufgefaßt werden. Diese Stellung der Leber ergibt sich daraus, daß sie, wie das Schema der Abb. 10 zeigt,

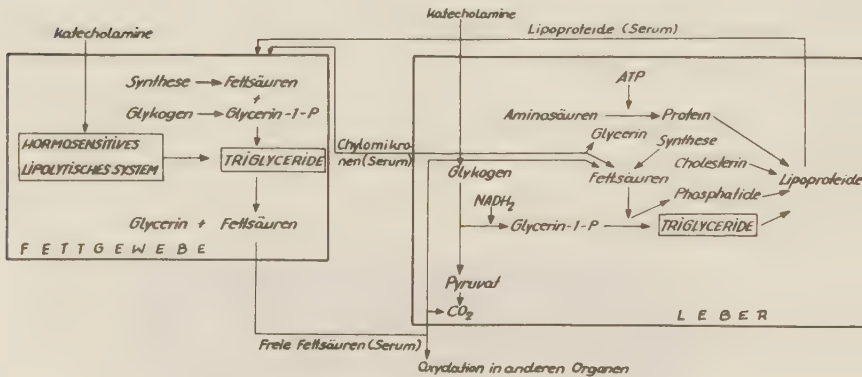


Abb. 10

Schematische Darstellung des Fetttransportes.

erstens Lipide, die aus der Nahrung stammen, aufnimmt und umestert und Fettsäuren, die ihr aus dem Fettgewebe mit dem Blut zugeführt werden, oder die sie selbst synthetisiert, in Triglyceride überführt oder zu CO_2 verbrennt.

Die zweite Aufgabe der Leber ist es, Triglyceride zusammen mit Phospholipiden, Cholesterin und Proteinen zu Lipoproteiden aufzubauen, da erstere nur in dieser Form von der Leber an das Blut abgegeben und von diesem transportiert werden können. Auf dem Blutwege gelangen die Lipoproteide an das Fettgewebe. Dort erfolgt mit Hilfe einer Lipoproteidlipase die Abspaltung von Fettsäuren. Diese werden im Fettgewebe zu Triglyceriden verestert und als solche deponiert, bis erneut eine Mobilisation in Form von freien Fettsäuren (FFS) erfolgt. Leber, Blut und Fettgewebe sind also wichtige Stationen des sog. Fettsäurecyclus. Störungen innerhalb dieses Cyclus, die im Endeffekt mit einer vermehrt Einlagerung von Fett in der Leber verbunden sind, können an mehreren Stellen, also auch außerhalb der Leber auftreten.

Grundsätzlich können wir zwei Typen im Biochemismus der vermehrten Fetteinlagerung in die Leber unterscheiden:

- 1.) Vermehrte Synthese von Triglyceriden mit den Ursachen:
 - a.) Erhöhte Zufuhr von Fettsäuren und Triglyceriden mit dem Blut
 - b.) Vermehrte Bildung von Glycerin-1-Phosphat in der Leber
 - c.) Vermehrte Fettsäuresynthese in der Leber
 - d.) Verminderte Oxydation von Fettsäuren in der Leber
- 2.) Störung bei der Abgabe von Triglyceriden aus der Leber infolge:
 - a.) Störung der Lipoproteidsynthese
 - b.) Störung im Sekretionsmechanismus der Lipoproteide

Noradrenalin

Noradrenalin, ein Hormon des Nebennierenmarkes und der sympathischen Nervenenden, das vorwiegend während einer ergotropen Lage, wie beim körperlichen und emotionellen Stress und unter dem Einfluß gewisser Arzneimittel in vermehrtem Umfange freigesetzt wird, stimuliert u.a. die Lipolyse im Fettgewebe (4). Die Folge ist ein Anstieg der Fettsäurekonzentration im Serum (5). Eine Zunahme der FFS im Serum vermehrt ihre Aufnahme in die Leber. Dadurch wird der Stoffwechsel der Fettsäuren in diesem Organ maßgeblich beeinflußt. So geht ein Anstieg der FFS im Serum mit einer Steigerung der Synthese und Ablagerung von Triglyceriden in der Leber einher (6,7,8,9). Auch die Abgabe von Triglyceriden in Form von Lipoproteiden ist vermutlich erhöht, da man ganz allgemein bei einer vermehrten Mobilisierung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe eine Zunahme der Serumlipoproteide beobachtet (5,10,11,12). Eine vermehrte Abgabe von Lipoproteiden, der Transportform der Triglyceride, dürfte die von uns gefundene Abnahme der Phospholipidfraktion in der Leber erklären (Abb.1), da die Phospholipide als Bausteine der Lipoproteide die Leber wahrscheinlich ebenfalls in erhöhtem Umfange verlassen. Trotz der vermehrten Abgabe von Triglyceriden, ist jedoch offenbar ihre Synthese in der Leber größer, als deren Fähigkeit, diese wieder an das Blut abzugeben, so daß sie sich, wie die Abb. 1 zeigt, dort anhäufen. ^{Zunahme} Dies ^{des} Triglyceridgehaltes in der Leber nach Noradrenalin dürfte demnach im wesentlichen die Folge von deren gesteigerter Synthese sein.

Lappchentopographisch findet sich meistens eine acinuszentrale Verfettung; nur einmal ist sie diffus. Da in diesem Falle der Verfettungsgrad als stark imponiert, ist zu ventilieren, ob hier möglicherweise eine Verfettung, die acinuszentral begonnen hat, als solche wegen des star-

ken Grades der Verfettung nicht mehr zu erkennen ist.

Eine acinuszentrale Verfettung wurde bei Ratten nach psychischem Stress beobachtet (13). Da beim emotionalen Stress eine vermehrte Sekretion von Katecholaminen auftritt, ist anzunehmen, daß der Mechanismus, der der Anhäufung von Fett in der Leber beim Stress zugrunde liegt, ähnlich dem nach Zufuhr von Noradrenalin ist.

Verfettungsgrad und Art der Verfettung sind bei den nach Injektion von Noradrenalin untersuchten 5 Lebern uneinheitlich und auch nicht mit den chemisch ermittelten Triglyceridwerten zu korrelieren. Der mikroskopisch ermittelte Grad der Verfettung, der bei einem mittleren Triglyceridgehalt von $51,3 \pm 4,2$ mg/g zwischen gering und stark schwankt, läßt sich auch nicht in die von Kremer et al. (14) für die menschliche Fettleber angegebenen Daten einordnen, bei denen einer geringgradigen Verfettung mittlere Triglyceridwerte von 2,16 %, einer starken Verfettung aber 9,09 % zugeordnet werden.

Alloxan

Alloxan führt zu einer selektiven Nekrose der β -Zellen der Langerhans'schen Inseln. (Übersicht bei Rerup, 15) Dadurch wird die zirkulierende Insulinmenge stark vermindert und die physiologische Stimulierbarkeit der Insulinsekretion erlischt weitgehend. Die folgende Hyperglykämie ist die Konsequenz des Insulinmangels.

Neben der Senkung des Blutzuckerspiegels besteht eine wichtige Stoffwechselfunktion des Insulins in der Hemmung der Fettgewebslipolyse (16). Beim Diabetes und daher auch beim alloxaninduzierten Diabetes entfällt diese Hemmwirkung und es kommt zum Anstieg der FFS im Blut. (17, 18). Die Zunahme der Lebertriglyceride ist, wie bereits beim Noradrenalin ausgeführt, wahrscheinlich die

Folge des Anstiegs der FFS im Serum (19), der dann mit einer gesteigerten Triglyceridsynthese einhergeht.

Eine Störung der Abgabe von Triglyceriden ist dagegen weniger wahrscheinlich. Die Abnahme der Phospholipidfraktion in der Leber (Tab.3) dürfte als Folge einer gesteigerten Synthese und Abgabe von Lipoproteiden aus der Leber zu deuten sein. Insgesamt wird man sagen können, daß beim Alloxandiabetes die Syntheserate von Triglyceriden die Kapazität der Leber, diese wieder abzugeben, übersteigt.

Im histologischen Bild finden wir hinsichtlich der Läppchentopographie einheitlich eine acinuszentrale Verfettung (Tab.4, Abb.3). Diese Befunde stehen in gewissem Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Autoren (20,21) an Ratten, bei denen mehr eine diffuse Verfettung im Vordergrund steht. Es ist jedoch denkbar, daß bei diesen Autoren wegen der von ihnen verwendeten höheren Dosis von Alloxan, die noch dazu nach 18-stündigem Hunger verabreicht wurde, eine stärkere Verfettung der Leber (Triglyceridwerte sind nicht angegeben) auftritt, die vom Acinuszentrum fortschreitend zur diffusen massiven Verfettung führen könnte. Hunger führt selbst zu einer Leberverfettung, die läppchentopographisch jedoch nicht einheitlich ist (22). Andererseits wurde bei chronischem Alloxandiabetes aber auch eine mehr acinuszentrale Verfettung beschrieben (23,24).

Überraschend ist der Befund, daß sich bei den für die histologische Untersuchung ausgewählten Proben bei einem mittleren Triglyceridgehalt der Leber von 54 mg/g optisch nur eine geringe Verfettung nachweisen läßt. Nach den von Kremer et al. (14) erhobenen Befunden entspricht bei der menschlichen Fettleber eine geringe Verfettung einem durchschnittlichen Triglyceridgehalt von 2 %.

Alkohol

Der Mechanismus, der durch eine einmalige Verabreichung einer hohen Alkoholdosis hervorgerufenen Einlagerung von Fett in die Leber ist noch nicht endgültig aufgeklärt.

Nach akuter Zufuhr, besonders höherer Alkoholmengen, wurde eine vermehrte Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark beobachtet (25,26,27,28). Diese führt bei der Ratte (29) und der Maus (30) zur vermehrten Mobilisierung von Fett aus dem Fettgewebe. Die Beteiligung der Katecholamine an dieser Alkoholwirkung geht auch aus der Tatsache hervor, daß sich sowohl die Mobilisierung von Fett aus dem Fettgewebe, als auch dessen Anreicherung in der Leber durch sympathicolytische (31,32,29) und antilipolytische Maßnahmen (33) aufheben lassen.

Es wurde bereits beim Noradrenalin darauf hingewiesen, daß die Synthese und Ablagerung von Triglyceriden in der Leber u.a. von der Konzentration der FFS im Serum abhängt, und damit allein bei einer Zunahme der FFS im Blut eine vermehrte Synthese und Ablagerung von Triglyceriden in der Leber zu erwarten ist. Trotz vermehrter Mobilisierung von Fett aus den Depots muß die nach A l k o h o l zu beobachtende Zunahme des Leberfettes jedoch nicht unbedingt eine Erhöhung der Fettsäurekonzentration zur Voraussetzung haben, da wir im akuten Versuch zwar bei der Ratte (34), nicht aber bei der Maus (30), eine größere Zunahme der FFS im Blut beobachteten. Bei beiden Spezies kommt es aber zur Abnahme des Fettgehaltes im Fettgewebe (30,33) und zur Anhäufung von Triglyceriden in der Leber. Unter Alkohol scheint die Leber selbst aktiv Fettsäuren aus dem Blut aufzunehmen (35). Weiterhin werden eine vermehrte Synthese (36), sowie eine Hemmung der Oxydation von Fettsäuren in der Leber (37) diskutiert. Welche quantitative Bedeutung den einzelnen Möglichkeiten auch zukommt, so führen sie doch

letztlich alle zu einer Steigerung der Triglyceridsynthese, die sich, wie die Abb. 4 zeigt, auch bei der Maus in einer Zunahme des Triglyceridgehaltes in der Leber äußert.

Begünstigt wird die Bildung von Triglyceriden weiter dadurch, daß wegen des beim Alkoholabbau in vermehrtem Umfange anfallenden NADH_2 eine größere Menge an Glycerin-1-Phosphat entsteht (30,38), das den direkten Reaktionspartner für die Fettsäuren bei der Triglyceridsynthese darstellt.

Nicht eindeutig geklärt ist, ob Alkohol auch aktiv in den Abgabemechanismus oder die Bildung von Lipoproteiden in der Leber eingreift. Bei der Ratte scheinen, wie aus Untersuchungen an der perfundierten Leber hervorgeht (39), Alkoholmengen von 3 mg/g und mehr auch die Abgabe von Fett aus der Leber zu hemmen. In eigenen Versuchen an der Ratte (34) fanden wir dabei als Folge der Abgabehemmung eine Abnahme der veresterten Fettsäuren im Serum. Da wir jedoch unter gleichen Versuchsbedingungen bei der *M a u s* (30) keine signifikanten Änderungen der Esterfettsäurekonzentration im Serum beobachten konnten, und auch die Phospholipidfraktion in der Leber (Abb.4) keine Änderung zeigt, scheint bei der Maus selbst bei höheren Alkoholkonzentrationen eine Störung in der Abgabe von Triglyceriden aus der Leber weniger wahrscheinlich.

Im histologischen Bild findet sich läppchentopographisch sowohl nach akuter (Tab.5 und Abb.5), als auch chronischer Zufuhr von Alkohol in den meisten Fällen eine diffuse Verfettung mit stärkerer Betonung der Acinuszentren. Diese Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit denen, die andere Autoren (40,41) an Rattenlebern erhoben haben, wobei eine mehr acinuszentrale Verfettung mit Ausbreitung in die Mittleren Zonen des Leberläppchens beobachtet wurde.

Der Verfettungsgrad ist bei akuter und chronischer Alkoholverabreichung (Tab.5 u.Abb.5) einheitlich mittelgradig, bei einem mittleren Triglyceridgehalt der Leber von 44 mg/g. Diese Daten stimmen mit den von Kremer et al. (14) angegebenen Werten für die menschliche Fettleber nicht definierter Genese überein, bei denen eine Verfettung 2. Grades einem Triglyceridgehalt der Leber von 4,65 % entspricht.

Die Übereinstimmung des histologischen Bildes der Fettleber zwischen akuter und chronischer Alkoholzufuhr (hier wurden etwa 30 % der Calorien durch Alkohol gedeckt, was noch nicht zu einem Defizit anderer Nahrungsbestandteile führen muß) spricht dafür, daß der akuten und chronischen Zufuhr von Alkohol ähnliche Mechanismen bei der vermehrten Einlagerung von Fett zugrunde liegen dürften. Gestützt wird diese Annahme durch frühere Befunde aus diesem Labor (42,43), nach denen die nach chronischer Alkoholzufuhr aufgetretene Verfettung, ebenso wie die akute durch sympathicolytische und antilipolytische Maßnahmen zu beseitigen war.

Kohlenmonoxyd

Die Wirkungen von Kohlenmonoxyd auf den Stoffwechsel dürften im wesentlichen denen eines Sauerstoffmangels gleichzusetzen sein. Dies gilt vermutlich auch für die unter unseren Versuchsbedingungen auftretende Zunahme des Fett- (in erster Linie Triglycerid-)gehaltes der Leber (Abb.6), die sich auch bei anderen Formen des Sauerstoffmangels (22,44,45) nachweisen läßt. Allerdings ist wenig über den biochemischen Mechanismus bekannt, der dieser Anreicherung von Fett in der Leber zugrunde liegt. Da Hypoxien, und wie aus indirekten Hinweisen hervorgeht, auch die Kohlenmonoxydvergiftung (46) zu einem gesteig-

gerten Sympathicustonus und somit zu einer vermehrten Freisetzung von Katecholaminen aus dem NNM führen, und da Katecholamine, wie wir das bereits beim Noradrenalin diskutiert haben, die Lipolyse im Fettgewebe steigern, ist es denkbar, daß die Anreicherung von Triglyceriden in der Leber mit der Katecholaminausschüttung im Zusammenhang steht.

Ähnlich wie beim Alkohol dürfte es in der Leber - diesmal jedoch wegen des Sauerstoffmangels - auch zu einer Zunahme des NADH_2/NAD - Quotienten kommen, wodurch eine vermehrte Bildung von Glycerin-1-Phosphat aus DAP erfolgen könnte, da im cytoplasmatischen Raum neben dem Lactat/Pyruvat - Quotienten auch der Glycerin - 1 -Phosphat/DAP-Quotient mit dem NADH_2/NAD - Quotienten im Gleichgewicht steht. (47) Bisher liegen solche Untersuchungen unter den von uns eingehaltenen Versuchsbedingungen an der Leber allerdings nicht vor. Auch ist daran zu denken, daß die Oxydation von Fettsäuren wegen des Sauerstoffmangels herabgesetzt ist.

Eine stärkere Beeinträchtigung des ATP - Stoffwechsels in der Leber, die die Bildung von Lipoproteiden stören könnte, ist dagegen weniger wahrscheinlich, da, wie frühere Untersuchungen am Gehirn ergaben, die unter ähnlichen Bedingungen vorgenommen wurden, (48), zwar eine geringe Abnahme des Creatinphosphats, jedoch keine signifikante Änderung im ATP-Gehalt zu finden ist.

Es bietet sich daher, ähnlich wie nach Alkohol, auch bei der CO - Exposition eine gesteigerte Triglycerid - synthese, vermutlich aufgrund einer stimulierten Lipolyse und einer vermehrten Bereitstellung von Glycerin-1-Phosphat, als Ursache für die vermehrte Bildung und Einlagerung von Triglyceriden in der Leber an.

Läppchentopographisch besteht ebenfalls große Ähnlichkeit mit der nach Alkohol zu beobachtenden Zunahme des Fettgehaltes in der Leber. Sie imponiert als diffus

mit Betonung der Acinuszentren (Tab.6 u. Abb.7). Eine mehr acinuszentrale Verfettung wurde auch bei anderen Formen des Sauerstoffmangels und der Anämie beobachtet (22,44, 45,49). Es erhebt sich die Frage, ob die beim Kohlenmonoxyd betont acinuszentral auftretende Verfettung mit einem vom peripheren Teil des Leberläppchens zum Zentrum hin fortschreitenden Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im Blut, der bei bereits bestehendem Sauerstoffmangel besonders ausgeprägt sein dürfte, im Zusammenhang steht. Es wäre durchaus denkbar, daß sich unter diesen Bedingungen der anaerobe Abbau der Glucose zum Läppchenzentrum hin verstärkt und somit dort mehr Glycerin-1-Phosphat für die Veresterung von Fettsäuren liefert.

Da die Leber außer Kohlenhydraten auch die Oxydation von Fettsäuren zur Energiegewinnung heranzieht, ist weiterhin daran zu denken, daß die Oxydation von Fettsäuren wegen des Sauerstoffmangels zum Läppchenzentrum hin abnimmt, und diese dort jetzt für die Synthese von Triglyceriden in vermehrtem Umfang zur Verfügung stehen.

Es ist in diesem Zusammenhang zu diskutieren, ob nicht überhaupt auch unter physiologischen Bedingungen, infolge Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes zum Läppchenzentrum hin, dort die anaerobe Glycolyse schneller abläuft und damit mehr Glycerin-1-Phosphat bildet, als in der Läppchenperipherie, wodurch dann besonders bei einer vermehrten Mobilisierung von Depotfett gerade in diesem Teil des Leberläppchens die Bildung von Triglyceriden begünstigt würde.

Im Rahmen einer solchen Hypothese wäre dann leicht zu erklären, warum man bereits physiologischerweise bei einigen unserer Versuchstiere (Tab.1), sowie nach Noradrenalin, Alkohol und beim Alloxandibabetes die Verfettung bevorzugt im Acinuszentrum findet.

Eiweißmangel

Der Mechanismus, der der vermehrten Einlagerung von Triglyceriden in der Leber beim Eiweißmangel zugrunde liegt, unterscheidet sich grundsätzlich von dem nach Zufuhr von Noradrenalin, Alloxan, Alkohol und Kohlenmonoxyd. Während bei den vorgenannten Stoffen in erster Linie eine Steigerung der Triglyceridsynthese als Ursache für die Zunahme des Leberfettes in Frage kommt, steht beim Eiweißmangel (30), wie bei allen Störungen des Protein - stoffwechsels in der Leber (Übersicht bei Lombardi, 1) die verminderte Abgabe von Lipiden aus der Leber an das Blut im Vordergrund. Ursache ist die verminderte Bildung der für den Abtransport der Lipide wichtigen Lipoproteide. Neben der Zunahme der Lebertriglyceride findet sich dabei unter unseren Versuchsbedingungen eine Abnahme des Lipidphosphors (Tab. 7). Dieser letztere Befund dürfte seine Ursache in einer verminderten Phospholipidsynthese haben, da eine vermehrte Abgabe mit der Lipoproteidfraktion beim Eiweißmangel ausscheidet.

Eine Beteiligung der Fettsäuren des Fettgewebes in größerem Umfang, wie das für die vorher besprochenen Noxen angenommen wird, dürfte beim Proteinmangel nicht in Betracht kommen, da wir an anderer Stelle gezeigt haben, (30), daß eine Hemmung der Lipolyse durch β -Sympathicolitica die durch den Eiweißmangel hervorgerufene Fettleber nicht beeinflusst.

Das histologische Bild der Leberverfettung unterscheidet sich ebenfalls von dem nach Noradrenalin, Alloxan, Alkohol und Kohlenmonoxyd. Während bei letzteren in jedem Falle die Betonung der Acinuszentren zu beobachten war, ist das Bild der Verfettung beim Eiweißmangel überwiegend diffus (Tab. 8 u. Abb. 8). Von anderen Autoren (50, 51) wurde u. a. beim Affen unter eiweißarmer Ernährung in Abhängigkeit von der Zeit zunächst eine peri -

pher beginnende Verfettung beobachtet, die sich im Verlauf von 10 Wochen diffus gestaltete. Wenn man berücksichtigt, daß bei der Maus infolge von deren wesentlich höherem Stoffwechsel ein totaler Eiweißentzug schon viel früher zu erheblichen Störungen des Proteinstoffwechsels führt, als das beim Affen anzunehmen ist, so ist wahrscheinlich bereits nach 8 bis 14 Tagen eiweißfreier Ernährung ein Stadium erreicht, bei dem die Verfettung diffus ist. Die schwere Beeinträchtigung des Proteinstoffwechsels bei unseren Versuchstieren ergibt sich daraus, daß das Körpergewicht von 21 auf 16 g, das Lebergewicht von 1,3 g auf 0,6 g und die Proteinkonzentration von 170 auf 130 mg/g abgenommen haben (30). Bei einem leichteren Proteinmangel wurde bei Ratten 4 Wochen nach einer 5,5 % Protein enthaltenden Diät eine peripher beginnende, zu den mittleren Zonen vordringende Verfettung beschrieben (52). Beim Proteinmangel scheint daher, im Gegensatz zu den bisher besprochenen Noxen die Verfettung peripher zu beginnen und in einer diffusen Verfettung zu enden.

Auffallend ist der Befund, wonach die Verfettung im mikroskopischen Bild meist als stark imponiert, während der mittlere Triglyceridgehalt der Leber von 30 mg/g einer geringgradigen Verfettung entsprechen würde. Vermutlich kommt es infolge der starken Störung des Proteinstoffwechsels auch zu einem Sichtbarwerden von vorher im mikroskopischen Bild unsichtbarem Fett, durch Änderung des Dispersionsgrades (53).

Puromycin C

Beim Puromycin C handelt es sich um ein Antibioticum, das die Proteinsynthese in der Leber hemmt (54). Die Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel dieses Organs sind im wesentlichen ähnlich denen beim Eiweißmangel: Sie be-

stehen in einer Störung der Lipoproteidsynthese (Übersicht bei Lombardi, 1), die eine Verminderung der Abgabe von Fett aus der Leber zur Folge hat. Das Ergebnis ist die Zunahme ihres Triglyceridgehaltes (Tab.9).

Histologisch findet sich eine diffuse Verteilung der Fettröpfchen wie beim Eiweißmangel (Tab.10 u. Abb.9). Eine mehr periphere Verfettung wurde von anderen (55) nach Verwendung von Orotsäure (56) und Äthionin (57) beobachtet, die ebenfalls die Synthese von Lipoproteiden hemmen.

Dagegen ist der Intensitätsgrad der Verfettung nicht einheitlich stark wie beim Eiweißmangel, sondern schwankt bei einem mittleren Triglyceridgehalt von 36,4 mg/g zwischen gering und stark. Möglicherweise ist die Erklärung für diesen Unterschied darin zu suchen, daß 7 bis 14 Tage eiweißfreier Ernährung eine stärkere Störung des Proteinstoffwechsels hervorrufen, und somit zu einer stärkeren Sichtbarmachung von Fett führen, als dies bei der Behandlung mit Puromycin C der Fall ist. Eine Korrelation zwischen dem Intensitätsgrad der Verfettung und dem Triglyceridgehalt der Leber läßt sich ebenso wie beim Eiweißmangel nicht herstellen.

Bei den von uns untersuchten Noxen lassen sich hinsichtlich des Biochemismus' der Fetteinlagerung in die Leber die eingangs aufgeführten zwei Gruppen unterscheiden. Bei der einen Gruppe steht die vermehrte Synthese von Triglyceriden im Vordergrund, wobei deren Ursachen nicht identisch zu sein brauchen. Bei der anderen Gruppe ist es innerster Linie die gestörte Abgabe von Triglyceriden, die ihren Grund in einer gestörten Synthese von Lipoproteiden oder in einer Störung des Sekretionsmechanismus haben können. Betrachtet man die Lokalisation der Fetteinlagerung, so ergeben sich ebenfalls zwei

Gruppen, die mit denen der biochemischen Einteilung identisch zu sein scheinen.

	Leberläppchen			Literatur
	Peripherie	Mittelzone	Zentrum	
Noradrenalin				Tab. 2
Psychischer Stress				13
Alloxan				Tab. 4; 23
Alkohol				Tab. 5; 40 41
CO				Tab. 6
Anaemie				49
Hypoxie				44; 45; 49;

Tab. 11

Lokalisation von Fett im Leberläppchen nach Noxen, die vorwiegend zu einer Steigerung der Triglyceridsynthese in der Leber führen.

Wie die Tab. 11 zeigt, in der außer den von uns untersuchten Noxen auch andere aufgeführt sind, bei denen man annehmen kann, daß sie zur Steigerung der Triglyceridsynthese in der Leber führen, so ist in allen Fällen der Schwerpunkt der Fetteinlagerung a c i n u s z e n t r a l

gelegen, mit mehr oder weniger starker diffuser Ausbreitung.

Bei Noxen, die zur Störung des Proteinstoffwechsels führen (Tab. 12), liegt nach Angaben der Literatur der Schwerpunkt der Verfettung zunächst *a c i n u s p e r i p h e r*, um dann in eine diffuse Verfettung überzugehen, die anscheinend bei unseren Versuchen bereits erreicht war.

	Leberläppchen			Literatur
	Peripherie	Mittelzone	Zentrum	
Proteinmangel				50; 62; 63; 51; 64; Tab. 8
Puromycin C				Tab. 10
Orotsäure				55
Tetrachlor- kohlenstoff				59 58

Tab. 12

Lokalisation von Fett im Leberläppchen nach Noxen, die vorwiegend mit einer Störung des Proteinstoffwechsels in der Leber einhergehen.

Beim Tetrachlorkohlenstoff, einem starken Leberzellgift, findet man widersprüchliche Angaben: So wird bei der Ratte mehrere Stunden nach 2,5 ml/kg CCl_4 eine zen-

trale Verfettung mit Ausbreitung in die Peripherie beobachtet (58). Beim Hund jedoch findet sich nach 4 ml/kg/Tag nach 2 Tagen eine periphere Verfettung, die in eine diffuse übergeht (59). Es handelt sich beim Tetrachlorkohlenstoff allerdings um ein Gift, das den Stoffwechsel der Leber in vielfacher Hinsicht schädigt: Störung der Proteinsynthese (Übersicht bei Lombardi, 1); Störung des Energiestoffwechsels (60); vermehrter Einbau von Fettsäuren in Lipide (61); Im Gegensatz zu allen anderen Noxen führt Tetrachlorkohlenstoff auch bald zur zentralen Leberzellnekrose (58).

Die Ursachen, die die verschiedene Lokalisation des Fettes bei Steigerung der Triglyceridsynthese bzw. bei Hemmung von deren Abtransport bewirken, sind jedoch unklar.

Schlußfolgerung

Liegt eine diffuse Verfettung vor, so läßt sich deren biochemische Ursache aus dem histologischen Bild nicht mit Sicherheit feststellen, da sie ihren Ursprung sowohl in der Peripherie, als auch im Acinuszentrum gehabt haben kann. Bei acinuszentraler Anordnung der Fettröpfchen ist eine Noxe als wahrscheinlich anzunehmen, die zur Steigerung der Triglyceridsynthese in der Leber führt. Bei peripherem Beginn der Verfettung dagegen scheint eine Störung der Abgabe von Fett aus der Leber im Vordergrund zu stehen.

Zusammenfassung

Die vermehrte Einlagerung von Fett in die Leber kann verschiedene Ursachen und Lokalisationen haben. In vorliegender Arbeit wurde bei der Maus der Einfluß mehrerer Noxen auf den Triglyceridgehalt der Leber untersucht und der mögliche biochemische Mechanismus der bevorzugten Lokalisation des Fettes im Leberläppchen gegenübergestellt. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Alle verwendeten Noxen führen dosisabhängig zur Zunahme des Triglyceridgehaltes in der Leber. Im einzelnen finden sich folgende bevorzugte Lokalisationen:

- 1) beim Noradrenalin erfolgt die Einlagerung der Lipide vorwiegend acinuszentral.
- 2) beim Diabetes, erzeugt durch Alloxan, ist die Verfettung ebenfalls vorwiegend acinuszentral zu finden.
- 3) Sauerstoffmangel, hervorgerufen durch Exposition gegenüber Kohlenmonoxyd, geht mit einer diffusen Verfettung einher, deren Intensität sich jedoch zum Acinuszentrum hin steigert.
- 4) die akute und chronische Verabreichung von Alkohol führt ebenfalls zu einer diffusen Verfettung, bei der die Acinuszentren stärker betont sind.
- 5) beim Eiweißmangel ist dagegen die Verfettung unter unseren Versuchsbedingungen diffus,
- 6) ebenso nach Verabreichung von Puromycin C.

Unter Würdigung der Literatur über den Biochemismus der Leberverfettung kann man die von uns verwendeten Noxen einteilen in solche, die eine vermehrte Einlagerung von Fett durch Steigerung der Triglyceridsynthese in der Leber hervorrufen (Noradrenalin, Alloxan, Alkohol, Kohlenmonoxyd), und solche, die die Abgabe von Triglyceriden aus der Leber stören (Eiweißmangel, Puromycin C).

Unsere Ergebnisse, zusammen mit den Angaben aus der Literatur, lassen es gerechtfertigt erscheinen, folgende Hypothese hinsichtlich Noxe und Lokalisation des Fettes zu postulieren: Bei Noxen, die zu einer Steigerung der Triglyceridsynthese in der Leber führen, liegt der Schwerpunkt der Intensität der Verfettung acinuszentral. Sie kann sich diffus ausbreiten. Bei Noxen, die die Abgabe von Triglyceriden aus der Leber beeinträchtigen, liegt dagegen der Schwerpunkt der Intensität der Verfettung acinusperipher, um dann ebenfalls in eine diffuse Verfettung übergehen zu können.

Literatur

- 1 Lombardi, B.: Considerations on the pathogenesis of fatty liver
Lab. Invest. 15, 1, 1966
- 2 Eggstein, M., Kreutz, F.H.: Eine neue Bestimmung des Neutralfettes im Blutserum und Gewebe.
Klin. Wschr. 44, 262, 1966
- 3 Hoeflmayr, J. und Fried, R.:

Med. u. Ern. 7, 9, 1966
- 4 White, J.E. and Engel, F.L.: A lipolytic action of epinephrine and norepinephrine on rat adipose tissue in vitro.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 99, 375, 1958
- 5 Nestel, P.J.: Plasma triglyceride concentration and plasma free fatty acid changes in response to norepinephrine in man.
J. Clin. Invest. 43, 77, 1964
- 6 Rose, H., Vaughan, M. and Steinberg, D.: Utilization of fatty acids by rat liver slices as a function of medium concentration.
Amer. J. Physiol. 206, 345, 1964
- 7 Nestel, P.J. and Steinberg, D.: Fats of palmitate and linolate perfused through the isolated rat liver at high concentrations.
J. Lipid Res. 4, 461, 1963
- 8 Feigelson, E.G., Pfaff, W.W., Karmen, A. and Steinberg, D.: The role of plasma free fatty acids in development of fatty liver.
J. Clin. Invest. 40, 2171, 1961
- 9 Gidez, L.I., Roheim, P.S. and Eder, H.A.: Effect of plasma free fatty acid concentration on triglyceride synthesis by the perfused liver.
Fed. Proc. 21, 289, 1962
- 10 Dury, A.: Effect of epinephrine on lipid partition and metabolism of the rabbit.
Circulat. Res. 5, 47, 1957

- 11 Shafrir, E., Sussman, K.E. and Steinberg, D.: The nature of epinephrine induced hyperlipidemia in dogs and its modification by glucose.
J.Lipid Res. 1, 109, 1959
- 12 Carlson, L.A., Liljedahl, S.-O. and Wirsén, C.: Blood and tissue changes in the dog during and after excessive free fatty acid mobilization. A biochemical and morphological study.
Acta med. scand. 178, 81, 1965
- 13 Näätänen, E.K. and Hopsu, V.K.: Effect of psychic stress on the liver of rats.
Annal. Acad. Sciences fenn. Serie A, V Nr. 55
p. 1, 1955
- 14 Kremer, G.F., Kössling, F.K., Lange, H.J. und Victor, N.: Lipoidchemische Untersuchungen an 150 Leberpunktionszylindern und ihre Beziehungen zu histologischen, klinischen und klinisch-chemischen Befunden.
Ther. W. 18, 2075, 1968
- 15 Rerup, C.C.: Drugs producing diabetes through damage of the insuline secreting cells.
Pharmacol. Rev. 22, 485, 1970
- 16 Jungas, R.L. and Ball, E.G.: Studies on the metabolism of adipose tissue XII: The effects of insulin and epinephrine on free fatty acid and glycerol production in the presence and absence of glucose.
Biochemistry 2, 383, 1964
- 17 Bierman, E.L., Dole, V.P. and Roberts, T.N.: An abnormality of nonesterified fatty acid metabolism in diabetes mellitus.

Diabetes 7, 189, 1957
- 18 Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N. and Newsholme, E.R.: The glucose-fatty-acid cycle; its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.
Lancet I 785, 1963
- 19 Ammon, H.P.T. and Estler, C.-J.: The influence of caffeine on carbohydrate and lipid metabolism in alloxan-diabetic mice.
Med. exp. 19, 161, 1969

- 20 Althoff, J.: Morphologische und serologische Veränderungen bei trächtigen, alloxandiabetischen Ratten.
Zentralblatt f. Gynäkologie 90, 889, 1968
- 21 Wexler, B.C.: Histopathologic responses to severe alloxan diabetes in arteriosclerotic and non-arteriosclerotic rats.
Diabetes 19, 324, 1970
- 22 Schlicht, I.: Experimentelle Untersuchungen über den Ablauf der Leberverfettung bei Hunger und Sauerstoffmangel.
Virchows Arch. 326, 568, 1955
- 23 Bargmann, W. und Creutzfeld, W.: Zur Morphologie des Alloxandiabetes.
Klin. Wschr. 27, 268, 1949
- 24 Goldner, M.G. and Gomori, G.: Production of diabetes mellitus in rats with alloxan.
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 54, 287, 1943
- 25 Abelin, I., Herren, C. und Berli, W.: Über die erregende Wirkung des Alkohols auf den Adrenalin- und Noradrenalinhaushalt des menschlichen Organismus.
Helv. med. Acta 25, 591, 1958
- 26 Klingman, G.J., McGoodall, C.: Urinary epinephrine and levarterenol excretion during acute sublethal alcohol intoxication in dogs.
J. Pharmacol. exp. Ther. 121, 313, 1957
- 27 Perman, E.S.: Effect of ethanol and hydration on the urinary excretion of adrenaline and noradrenaline and the blood sugar of rats.
Acta physiol. scand. 51, 68, 1961
- 28 v. Wartburg, J.P., Berli, H. und Aebi, H.: Der Einfluß langdauernder Alkoholbelastung auf die Katecholaminausscheidung im Harn der Ratte.
Helv. med. Acta 28, 89, 1961
- 29 Estler, C.-J. and Ammon, H.P.T.: The influence of β -adrenergic blockade on the ethanol induced derangement of lipid transport.
Arch. int. Pharmacodyn. 166, 333, 1967
- 30 Ammon, H.P.T.: Additive Wirkung von Alkohol und Eiweißmangel auf die Einlagerung von Fett in die Leber.
Acta hepatosplen. 17, 330, 1970

- 31 Mallov, S. and Gierke, G.: Effect of adrenalectomy on ethanol and fat metabolism in the rat.
Amer.J.Physiol. 189, 428, 1957
- 32 Brodie, B.B., Butler, jr., W.M., Horning, M.G., Maickel, R.P. and Maling, H.M.: Alcohol-induced triglycerid deposition in the liver through derangement in fat transport.
Amer.J.clin.Nutr. 9, 432, 1961
- 33 Ammon, H.P.T. und Zeller, W.: Der Einfluß von β -Pyridyl-carbinol auf die durch Alkohol erzeugte Fettleber bei der Ratte.
Arzneim.Forsch. 15, 1369, 1965
- 34 Ammon, H.P.T. und Estler, C.-J.: Die Abhängigkeit der Änderungen im Lipidgehalt von Blut und Leber von der Alkoholkonzentration im Blut.
Arzneim.Forsch. 17, 66, 1967
- 35 Brown, E.A., Hunter, J.M. and Maling, H.M.: Some effects of ethanol on the disposition of palmitate by intact and adrenalectomized rats.
Proc.Soc.exp.Biol.a.Med. 122, 1079, 1966
- 36 Lieber, C.S. and Schmid, R.: The effect of ethanol on fatty acid metabolism; stimulation of hepatic fatty acid synthesis.
J.clin.Invest. 40, 394, 1961
- 37 Wooles, W.R.: Depression of hepatic fatty acid oxidation as a factor in the etiology of acute ethanol-induced fatty liver.
Life Sci. 5, 267, 1966
- 38 Nikkilä, E.A. and Ojala, K.: Role of hepatic L-a-glycerophosphate and glyceride synthesis in production of fatty liver by ethanol.
Proc.Soc.exp.Biol.a.Med. 113, 814, 1963
- 39 Schapiro, R.H., Drumme, G.D., Yoshitaka Shimizu and Iselbacher, K.J.: Studies on the pathogenesis of ethanol-induced fatty liver. II. Effect of ethanol on palmitate-1-C-14 metabolism by the isolated perfused rat liver.
J.clin.Invest. 40, 1355, 1961
- 40 Iseri, O.A., Lieber, C.S. and Gottlieb, L.S.: The ultrastructure of fatty liver induced by prolonged ethanol ingestion.
Amer.J.Pathol. 48, 535, 1966

- 41 Porta, E.A. and Gomez-Dumm, C.L.A.: A new approach in the study of alcoholism. I. Effects of high alcohol intake in rats fed a commercial laboratory diet.
Lab. Invest. 18, 352, 1968
- 42 Ammon, H.P.T. und Estler, C.-J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Fettleber nach chronischer Alkoholverabreichung.
Klin. Wschr. 44, 650, 1966
- 43 Ammon, H.P.T. und Zeller, W.: The influence of B-Pyridylcarbinol on the alcohol-induced fatty liver in the rat.
Progr. in Biochem. Pharmacol. 3, 462, 1967
- 44 Altman, H.W.: Über Leberveränderungen bei allgemeinem Sauerstoffmangel nach Unterdruckexperimenten an Katzen.
Frankf. Z. Pathol. 60, 376, 1949
- 45 Sachs, H.W.: Über Leberverfettung
Virchows Arch. 307, 253, 1941
- 46 Schulze, E.: Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach Kohlenmonoxydvergiftung.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 180, 649, 1936
- 47 Bücher, Th. und Klingenberg, M.: Wege des Wasserstoffes in der lebendigen Organisation.
Angew. Chem. 70, 552, 1958
- 48 Estler, C.-J., Ammon, H.P.T. und Heim, F.: Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels und energiereiche Phosphate im Gehirn weißer Mäuse nach wiederholter Kohlenmonoxydvergiftung.
Arch. Toxicol. 27, 124, 1971
- 49 Poper, H.: Morphologic and biochemical aspects of fatty liver.
Acta hepatosplen. 8, 279, 1961
- 50 Ramalingaswami, V.: Perspectives in protein malnutrition.
Nature 201, 546, 1964
- 51 Deo, M.G., Sood, S.K. and Ramalingaswami, V.: Experimental protein deficiency.
Arch. Path. 80, 14, 1965

- 52 Porta, E.A. and Hartroft, W.S.: Protein deficiency and liver injury.
Amer.J.clin.Nutr. 23, 447, 1970
- 53 Dixon, K.C.: Fatty deposition: A disorder of the cell.
Quart.J.Exp.Physiol. 43, 139, 1958
- 54 Gorsky, J., Aizawa, Y. and Mueller, G.C.: Effect of puromycin in vivo on the synthesis of protein, RNA and phospholipids in rats tissues.
Arch.Biochem.Biophys. 95, 508, 1961
- 55 Jatlow, P., Adams, W.R. and Handshumacher, R.E.: Pathogenesis of orotic acid-induced fatty change in the rat liver. Light and electron microscopic studies.
Americ.J.Pathol. 47, 125, 1965
- 56 Rubin, R.J. and Pendleton, R.G.: Biochemical events in fatty livers induced by orotic acid.
Fed.Proc. 23, 126, 1964
- 57 Farber, E., Lombardi, B. and Castillo, A.E.: The prevention by adenosine triphosphate of the fatty liver induced by ethionine.
Lab.Invest. 12, 873, 1963
- 58 Mölbert, E.: Das elektronenmikroskopische Bild der Leberparenchymzelle nach histotoxischer Hypoxydose.
Beitr.z.pathol.Anat. 1957, . 118, 203
- 59 Hartmann, F.: Versuche zur Leberverfettung.
Helvet.med.Acta 17, 407, 1950
- 60 Frunder, H., Börnig, H., Richter, G. und Stade, K.: Stoffwechsel geschädigter Gewebe III. Die Stoffwechseleränderungen in der Leber 4 bis 48 Stunden nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung.
Hoppe Seylers Z.physiol.Chem. 307, 161, 1957
- 61 Maling, H.M., Wakabayashi, M. and Horning, M.G.: Alterations in hepatic lipid biosynthetic pathways after ethanol, ethionine and carbon tetrachloride.
Advances in Enzyme Regulation. Vol.I, edited by Weber, G. p.247, Pergamon Press inc. 1963

- 62 Shils,M.and Steward,W.: Preventive influence of certain amino acids on experimental fatty liver of portal type.
Proc.Soc.exp.Biol.a.Med. 87,629,1954
- 63 Best,C.,Hartroft,W.,Lucas,C.and Ridout,J.: Effects of dietary protein,lipotropic factors and re-alimentation of total hepatic lipids and their distribution.
Brit.Med.J. 1,1439,1955
- 64 Wilson,J.L.,Ashburn,A.D.and Williams,W.L.: Early changes in diet-induced fatty livers of mice.
Anat.Rec. 161,23,1968

Lebenslauf

Am 2. Mai 1945 kam ich, Ulrike Schnell, geb. Deutsch als Tochter des Dipl. Chemikers Dr. Sigismund Deutsch und seiner Ehefrau Waltraut, geb. Ohnrich in Brüx/Böhmen zur Welt. Im Jahre 1946 wurden meine Eltern aus der Tschechoslowakei nach Bayern ausgewiesen.

Nach dem Besuch von vier Klassen Volksschule in Kersbach/Kr. Forchheim und Nürnberg, trat ich 1955 in das Melanchthon-Gymnasium Nürnberg ein. Im Juli 1964 erhielt ich das Reifezeugnis des Gymnasiums mit OR in Forchheim/Ofr. Danach begann ich im WS 1964/65 mit dem Medizinstudium an der Universität Erlangen, wo ich im Juli 1965 die naturwissenschaftliche und im März 1967 die ärztliche Vorprüfung ablegte und im Juli 1970 das medizinische Staatsexamen bestand. Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich im Städt. Krankenhaus Forchheim. Am 6.10.1971 erhielt ich die Approbation als Arzt. Wegen der Geburt meines zweiten Kindes war ich seither nicht berufstätig, werde aber ab 1.3.72 als Assistenz-Ärztin am Kreiskrankenhaus Ebermannstadt arbeiten.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990